

Оглядова стаття

УДК 616.831-006.484-089-036/037

Чомоляк Ю.Ю.¹, Смоланка В.І.^{1,2}, Студеняк Т.О.^{1,2}

¹ Кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії, Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

² Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, Ужгород, Україна

Перспективи лікування та прогнозування перебігу низькодиференційованих гліальних пухлин головного мозку

Злоякісні гліоми становлять 38% в структурі первинних пухлин головного мозку, їх частота має тенденцію до збільшення в останні 30 років. Тривалість життя пацієнтів після видалення гліобластоми з ад'ювантною променевою терапією та хіміотерапією становить у середньому 14,6 міс. Стандартом лікування злоякісних гліом є максимально безпечна резекція пухлини. Збільшення обсягу резекції забезпечує подовження життя пацієнтів з гліобластомою, проте, рандомізованих контрольованих досліджень з цього приводу немає. В останні роки спостерігають значний прогрес у розумінні механізмів патогенезу злоякісних гліом, що відкриває нові можливості для вдосконалення лікування. Метою повідомлення є аналіз сучасних досягнень з лікування пацієнтів з приводу низькодиференційованих гліом головного мозку та визначення перспективних напрямків подальших досліджень. Розглянуті особливості сучасного хірургічного лікування, допоміжні методи лікування (хіміо- та променева терапія), виділені перспективні дослідження.

Ключові слова: *низькодиференційовані гліоми, гліобластома, анапластична астроцитоза, анапластична олігодендрогліома, олігоастроцитоза, циторедукція, таргетна терапія, біомаркери.*

Укр. нейрохірург. журн. — 2013. — №3. — С.4–9.

Надійшла до редакції 07.05.13. Прийнята до публікації 10.06.13

Адреса для листування: *Чомоляк Юрій Юрійович, Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, вул. Перемоги, 24, Ужгород, Україна, 88018, e-mail: chomolyak@gmail.com*

Вступ. Гліальні пухлини належать до нейроепітеліальних пухлин центральної нервової системи за класифікацією ВООЗ [1] і, за даними літератури, є найбільш частими первинними пухлинами головного мозку в США [2] та Європі [3]. При цьому, майже 50% гліом — це злоякісні гліоми або гліоми III–IV ступеня анаплазії (high-grade gliomas). Частка злоякісних гліом в структурі первинних пухлин головного мозку становить близько 38% [4], з них гліобластоми — 60–70%, анапластичної астроцитоза — 10–15%, анапластичної олігодендрогліоми та олігоастроцитоза — по 10%, решта — це рідкісні анапластичні епендімома та гангліогліома. Щороку тільки у США майже 14 000 хворих вмирають від злоякісних гліом.

Захворюваність на злоякісні гліоми становить близько 5 на 100 000 населення за рік, в останні 30 років вона збільшилася, особливо в групі пацієнтів похилого віку, що частково зумовлене розвитком методів діагностики [5]. Вік пацієнтів на початку захворювання становить за наявності гліобластоми близько 60 років, анапластичної астроцитоза — 45 років; серед пацієнтів переважають чоловіки білої раси [6]. Тривалість життя пацієнтів після видалення гліобластоми з ад'ювантними променевою та хіміотерапією становить від 13,2 до 16,8 міс, у середньому 14,6 міс [7], без лікування — 4,5 міс. Отже, адекватне комбіноване лікування забезпечує збільшення середньої тривалості життя пацієнтів з гліобластомами тільки на 10 міс. Протягом останніх 25 років показники виживання пацієнтів з гліобластомами збільшилися лише на 3,3 міс (з 11,3 до 14,6 міс) [7, 8].

Основна дискусія щодо хірургічного лікування низькодиференційованих гліом точиться навколо обсягу циторедукції, хірургічної тактики щодо тканини мозку навколо зони контрастування пухлини, доцільності застосування локальної променевої терапії та хіміотерапії (брахітерапія, фракціонована стереотаксична радіотерапія [9], Gliadel wafer тощо). В останні роки спостерігають значний прогрес у розумінні механізмів патогенезу злоякісних гліом. Зокрема, відкриті так звані «клітинні сигнальні шляхи» (signalling pathways), тобто, шляхи взаємодії рецепторів оболонки пухлинних клітин з медіаторами ззовні та всередині цих клітин. За допомогою цих шляхів туморогенезу під впливом зовнішніх чинників стимулюється ріст гліобластом. Розуміння цих молекулярних механізмів патогенезу злоякісних гліом сприяло розробці так званої «таргетної» (target — англ. мішень) хіміотерапії та визначення деяких біомаркерів, що мають діагностичне й прогностичне значення.

Метою повідомлення є аналіз сучасних досягнень з лікування пацієнтів з приводу низькодиференційованих гліом головного мозку та визначення перспективних напрямків подальших досліджень.

Хірургічне лікування

Історія хірургічного лікування первинних пухлин головного мозку бере початок з 1888 р., коли Н. Verneet та R. Godlee вперше описали видалення подібної пухлини [10]. Проте, дискусія щодо хірургічної тактики (біопсія чи резекція), обсягу резекції,

періопераційного ведення пацієнтів (брахітерапія, продовжений ріст пухлини, Gliadel Wafer) триває і сьогодні. Однією з причин невизначеності в цьому питанні є складності проведення рандомізованих контрольованих досліджень з етичних міркувань. Так, з протоколів надання нейрохірургічної допомоги у США рекомендації I (найвищого) рівня доказовості щодо хірургічного лікування злоякісних гліом відсутні. Стандартом вважають рекомендація II рівня — максимально безпечну резекцію, тобто максимальну циторедукцію за умов мінімізації післяопераційного неврологічного дефіциту [11]. У 2001 р. S.E. Metcalfe і R. Grant оприлюднили мета-аналіз досліджень щодо вибору хірургічної тактики: резекція чи біопсія пухлини. Автори не знайшли достатньої кількості рандомізованих досліджень для встановлення достовірних висновків. Оновлення цього мета-аналізу у 2003 р. не змінило ситуацію [12]. Незважаючи на відсутність доказової бази, більшість хірургічних втручань з приводу вперше виявлених злоякісних гліом передбачають саме резекцію пухлини. В останні 10 років значно збільшилася кількість досліджень злоякісних гліом. На запит у базі даних PubMed за ключовим словом «glioblastoma» у 2002 р. можна було знайти 527 посилань, у 2012 р. — 1879.

Чергове узагальнення результатів різних досліджень здійснено в Нідерландах у 2008 р. для розробки національних рекомендацій щодо лікування гліом різного ступеня анаплазії [13]. Встановлено, що резекція вперше виявлених злоякісних гліом забезпечує збільшення показників виживання та поліпшення якості життя пацієнтів у порівнянні з такими після виконання біопсії. У 2010 р. в результаті пошуку релевантних досліджень в найбільших медичних базах даних світу (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, PubMed) та їх систематизованого аналізу оновлені рекомендації щодо деяких аспектів лікування гліобластом у хворих віком старше 18 років у США [14]. За цими рекомендаціями хірургічне лікування є методом вибору у таких пацієнтів з подальшим проведенням ад'ювантної і променевої терапії та хіміотерапії. З методів хірургічного лікування резекції пухлини визнана більш значущою щодо збільшення тривалості життя, ніж біопсія.

Обсяг резекції злоякісних гліом головного мозку у функціонально незначущих зонах є предметом дискусії. З одного боку, більший обсяг резекції пухлини забезпечує більшу тривалість життя пацієнта після операції [15–21], з іншого — можливе порушення тієї чи іншої функції і, отже, погіршення якості життя. Компроміс за такої ситуації кожен нейрохірург знаходить по-своєму, зважаючи на особистий досвід, можливість, бажання пацієнта тощо. З використанням волюметричних досліджень встановлено, що оптимальним обсягом резекції для забезпечення максимальної тривалості життя пацієнтів є не менше 78% початкового об'єму пухлини [20]. Систематизовані огляди літератури також підтверджують позитивну роль циторедукції як у збільшенні тривалості життя пацієнтів, так і поліпшенні його якості. Один з таких оглядів включає 30 публікацій, починаючи з 1983 р. Автори підтримують тенденцію до максимальної можливої циторедукції, проте вказують на недоліки дизайну більшості досліджень, що не дозволяє

провести їх мета-аналіз і, відповідно, розробити стандарти хірургічного лікування з високим рівнем доказовості [10].

Намагання збільшити обсяг резекції злоякісних гліом зумовили необхідність пошуку і вдосконалення методів перед- та інтраопераційного обстеження хворих, що дозволяють визначати функцію ділянок мозку навколо пухлини. З появою цих методів з'явилася можливість планування та безпечного виконання максимальної резекції у конкретного пацієнта. Зокрема, впровадження таких технологій, як нейронавігація, інтраопераційна магніторезонансна томографія (МРТ) та ультразвукові технології, wake-up анестезія, інтраопераційна стимуляція кори великого мозку, інтраопераційне контрастування пухлини виявилось високоефективним для зменшення післяопераційного неврологічного дефіциту і поліпшення якості життя пацієнтів [14, 22–25]. Ми не знайшли систематизовані огляди публікацій з приводу використання всіх описаних методів. Проте, наприклад, ефективність використання інтраопераційної МРТ доведена у систематизованому огляді літератури та подальших рандомізованих контрольованих дослідженнях [21, 26]; ефективність використання 5-амінолевулінової кислоти (5-ALA) для інтраопераційного флуоресцентного контрастування злоякісних гліом — у рандомізованому контрольованому мультицентровому дослідженні I рівня доказовості; картування кори великого мозку широко використовують в хірургії епілепсії протягом тривалого часу тощо. Новим напрямком розвитку інтраопераційної візуалізації гліом є флуоресцентна спектроскопія — метод, подібний до 5-ALA контрастування, який не потребує введення додаткових контрастних речовин [27].

Хірургічне лікування злоякісних гліом за їх продовженого росту стає дедалі більш актуальним питанням. Завдяки наведеним технологіям збільшення обсягу резекції пухлин у значній частині пацієнтів можливе збереження задовільної якості життя. Саме таким пацієнтам показане проведення повторного хірургічного лікування. Під час такого відбору слід брати до уваги об'єм пухлини, загальний стан пацієнта за індексом Карновські, віддаленість пухлини від функціонально важливих ділянок [28]. Автори доводять доцільність виконання повторної операції у пацієнтів за об'єму пухлини менше 50 см³, індексом Карновські не менше 80 балів, наявності віддалених від функціонально важливих зон. Інші дослідники підтверджують активну хірургічну тактику за умови продовженого росту пухлини [29,30], проте, систематизованого огляду та мета-аналізу публікацій з цього приводу ми не знайшли.

Допоміжні методи лікування

Триває дискусія з приводу доцільності застосування брахітерапії, локальної хіміотерапії та стереотаксичної променевої терапії як допоміжних методів лікування після циторедукції злоякісних гліом. У дослідженнях з ефективності брахітерапії не виявлені переваги цього методу променевої терапії щодо тривалості та якості життя пацієнтів [31–34]. Дедалі більше публікацій присвячені використанню стереотаксичної променевої терапії, яка передбачає високоенергетичне опромінення ділянки пухли-

ни одноразово (стереотаксична радіохірургія) або кількома фракціями (фракціонована стереотаксична радіотерапія). Можливе також проведення так званої «розширеної» стереотаксичної радіотерапії, яка передбачає додаткове опромінення ділянки мозку навколо пухлини. Зазначені методи радіотерапії реалізуються з використанням лінійних прискорювачів, циклотрона та апаратів з джерелом іонізуючого випромінювання ^{60}Co . Систематизованих оглядів чи мета-аналізу публікацій з цього приводу немає, проте, окремі повідомлення свідчать про переваги розширеної стереотаксичної радіотерапії при злоякісних гліомах [35–37].

Ще одним видом допоміжної терапії є локальна хіміотерапія з використанням плівок, з яких поступово вивільняється хіміопрепарат кармустин в ділянку видаленої пухлини. Метод дозволяє уникнути значних побічних реакцій кармустину, забезпечуючи його максимальне накопичення в найбільш ймовірних для продовженого росту пухлини ділянках головного мозку. Саме на підставі профілю безпеки та відсутності негативної взаємодії між кармустином та темозоломідом цей вид хіміотерапії включений до рекомендацій національної канцер-мережі США [38]. Недоліком цієї форми кармустину є його швидка елімінація з тканини мозку внаслідок легкого проникнення в судини. Встановлені достовірні переваги щодо показників виживання при застосуванні локальної хіміотерапії Gliadel® Wafer, проте, у пацієнтів з гліобластомами цей показник змінюється недостовірно у порівнянні з таким у контролі [39].

Значного розвитку в останні роки зазнала імунотерапія та антиангіогенна терапія злоякісних гліом. Приміром, бевацизумаб як інгібітор фактору росту ендотелію судин (VEGF) виявився достовірно ефективним і включений до рекомендацій з лікування злоякісних гліом у США з 2009 р [40]. Проведення анти-VEGF терапії сприяло достовірному збільшенню тривалості періоду до появи ознак продовженого росту (progression free survival — PFS). Злоякісні гліоми виникають та прогресують у пацієнтів на тлі пригнічення імунітету [41]. Разом з тим, у таких пацієнтів виявлені гліома-асоційовані антигени, що спонукало до проведення подальших досліджень з імунотерапії. Так, розроблена пептидна вакцина CDX-110 — EGFRvIII, яка сьогодні є найбільш успішним видом імунотерапії гліобластом. У другій фазі мультицентрового дослідження цієї вакцини доведено збільшення середніх показників виживання після операції у пацієнтів з гліобластомами до 26 міс, де використовували стандартну терапію (у групі порівняння — 15 міс) [42]. Перспективним напрямком досліджень є імплантація дендритних клітин, запрограмованих на продукцію протипухлинних антитіл. Триває третя фаза клінічних досліджень з цього приводу у першій та другій фазах, протягом 6 років жили 25% пацієнтів [43]. Суттєвою перевагою імунотерапії є відсутність токсичного впливу на організм пацієнта. Незважаючи на очікування аутоімунного енцефаліту у пацієнтів, які брали участь у дослідженнях, найбільш частим ускладненням були місцеві реакції м'яких тканин в ділянці ін'єкцій. Недоліком зазначеної терапії є висока її собівартість.

Новітні напрямки досліджень

Однією з особливостей гліобластом є виражена гістологічна неоднорідність, пов'язана з різноманітністю механізмів туморогенезу. Протягом останніх років став більш зрозумілим патогенез злоякісних гліом на молекулярному рівні. Виявлені множинні зміни експресії генів у пацієнтів з гліобластомами, активація онкогенів та пригнічення тумор-супресорних генів. Шляхом аналізу зазначених змін експресії генів та секвенування ДНК у цих пацієнтів виділене найбільш часте ураження сигнальних шляхів в клітинах гліобластом [44], це ураження рецептора тирозинкінази (RTK)/Ras/PI3K, p53 та Rb сигнальних шляхів.

Зважаючи на зазначені закономірності туморогенезу, розроблено молекулярну класифікацію злоякісних гліом з їх поділом на пронеуральний, невральний, класичний та мезенхімальний підтипи [45]. Встановлення кореляції між цими підтипами гліобластом та закономірностями перебігу захворювання у пацієнтів сьогодні є найбільш перспективним напрямком наукових досліджень. Завдяки відкриттю молекулярних механізмів туморогенезу триває розробка так званої «таргетної» хіміотерапії злоякісних гліом, застосування якої дозволить селективно впливати на окремі сигнальні шляхи окремими хіміопрепаратами [46]. В рамках таргетної терапії цікавим напрямком досліджень є розробка систем доставки хіміопрепаратів з використанням так званих «проліків» надмалих розмірів (nanopodrugs). Вони «проносять» на собі окремі неактивні, безпечні для мозку, компоненти хіміотерапії, які об'єднуються всередині пухлини, утворюючи діючу хіміотерапевтичну сполуку [47].

Іншим напрямком досліджень є виділення з пухлин пацієнтів біомаркерів, високоспецифічних для діагностики підтипів пухлин, прогнозування їх перебігу та моделювання чутливості пухлин до тієї чи іншої терапії. Виділення цих біомаркерів дозволить суттєво пришвидшити діагностику злоякісних гліом у порівнянні з такою при застосуванні генетичних досліджень, і розпочати таргетну терапію. Основними біомаркерами сьогодні є: EGFR мутація/ампліфікація, IDH1 або IDH2 мутація, втрата 1p та 12q хромосом, метилювання MGMT. Проте, їх кількість і значення поступово зростають. Так, нещодавно встановлено роль біомаркера IMT (epithelial to mesenchymal transition) як прогностично несприятливого для виживання пацієнтів з гліобластомами після стандартного лікування [48].

Висновки

Незважаючи на значну кількість сучасних розробок комплексного лікування злоякісних гліом (хірургічне лікування, допоміжна хіміо- і променева терапія), не вдається досягти суттєвого збільшення тривалості життя пацієнтів. Тому надзвичайно актуальним питанням є поліпшення його якості. Крім стандартного аналізу сили м'язів, чутливості та зору в післяопераційному періоді, значну увагу приділяють оцінці порушення когнітивних функцій, пам'яті, розладів поведінки. Це дозволяє комплексно оцінювати якість життя пацієнтів з гліомами високого ступеня анаплазії.

Стандартом хірургічного лікування злоякісних гліом є максимально безпечна резекція пухлини. Збільшення обсягу резекції забезпечує подовження життя пацієнтів з гліобластою; проте, рандомізованих контрольованих досліджень з цього приводу немає. На думку більшості авторів, оптимальним вирішенням проблеми збільшення обсягу безпечної циторедукції сьогодні є використання інтраопераційних методів контролю (MPT, контрастування 5-ALA, картування функцій кори великого мозку). При цьому, необхідне проведення подальших проспективних досліджень циторедукції, оскільки не визначені дії з частиною пухлини, що міститься поза зоною контрастування (інфільтративні клітини по краю пухлини). Очевидно, вплив саме на цю ділянку визначатиме тривалий контроль за ростом пухлини. Перспективним для цієї мети може бути застосування методів молекулярної візуалізації (магніторезонансної спектроскопії, протонно-емісійної томографії з міченими радіоактивними атомами, метаболітами тощо) перед операцією та для оцінки залишених пухлин.

Окремої уваги заслуговує напрямок сучасних досліджень, пов'язаний з відкриттям молекулярних механізмів патогенезу злоякісних гліом. Зокрема, не з'ясовані перебіг захворювання та хірургічна тактика у пацієнтів за різних молекулярних підтипів гліобластом. Для полегшення визначення молекулярних підтипів злоякісних гліом визначені певні біомаркери, які можуть бути використані також для прогнозування перебігу захворювання та відповіді пухлини на системну терапію.

Для практичного застосування наведеного потрібне проведення подальших досліджень з розробкою відповідних рекомендацій.

Список літератури

- The 2007 WHO Classification of tumours of the central nervous system / .N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler, W.K. Cavenee, P.C. Burger, A. Jouviet, B.W. Scheithauer, P. Kleihues // *Acta Neuropathol.* — 2007. — V.114, N2. — P.97-109.
- CBTRUS Statistical Report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2005-2009 / A.T. Dolecek, J.M. Propp, N.E. Stroup, C. Kruchko // *Neuro Oncol.* — 2012. — V.14., suppl.5. — P.1-49.
- Ohgaki H. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas / H. Ohgaki, P. Kleihues // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2005. — V.64. — P.479-489.
- Neoplasms of the central nervous system / M. Mehta, M.A. Vogelbaum, S. Chang, N. Patel // *Cancer: Principles and Practice of Oncology*; eds. V.T. DeVita Jr., T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg. — Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. — P.1700-1749.
- Maher E.A. Neoplasms of the central nervous system / E.A. Maher, A.C. McKee // *Atlas of diagnostic oncology*; eds. A.T. Skarin, G.P. Canellos. — London: Elsevier Science Ltd, 2003. — 625 p.
- Epidemiology of brain tumors / J.L. Fisher, J.A. Schwartzbaum, M. Wrensch, J.L. Wiemels // *Neurol Clin.* — 2007. — V.25. — P.867-890.
- Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma / R. Stupp, W.P. Mason, M.J. van den Bent, M. Weller, B. Fisher, M.J. Taphoorn, K. Belanger, A.A. Brandes, C. Marosi, U. Bogdahn, J. Curschmann, R.C. Janzer, S.K. Ludwin, T. Gorlia, A. Allgeier, D. Lacombe, J.G. Cairncross, E. Eisenhauer, R.O. Mirimanoff [et al.] // *New Engl. J. Med.* — 2005. — V.352. — C.987-996.
- Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery / M.D. Walker, S.B. Green, D.P. Byar, E. Alexander Jr., U. Batzdorf, W.H. Brooks, W.E. Hunt, C.S. MacCarty, M.S. Mahaley Jr., J. Mealey Jr., G. Owens, J. Ransohoff 2nd, J.T. Robertson, W.R. Shapiro, K.R. Smith Jr., C.B. Wilson, T.A. Strike [et al.] // *New Engl. J. Med.* — 1980. — Vol.303. — P.1323-1329.
- A phase II trial of accelerated radiotherapy using weekly stereotactic conformal boost for supratentorial glioblastoma multiforme: RTOG 0023 / R. Cardinale, M. Won, A. Choucair, M. Gillin, A. Chakravarti, C. Schultz, L. Souhami, A. Chen, H. Pham, M. Mehta // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2006. — V.65, N5. — P.1422-1428.
- Bennet H. Excision of a tumour from the brain / H. Bennett, R. Godlee // *Lancet.* — 1888. — V.2. — P.906.
- Surgical management of newly diagnosed glioblastoma in adults: Role of cytoreductive surgery / T.C. Ryken, B. Frankel, T. Julien, J.J. Olson // *Neuroradiology.* — 2008. — V.89. — P.271-286.
- Metcalfe S.E. Biotry versus resection for malignant glioma / S.E. Metcalfe, R. Grant // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2001. — V.2. — CD002034.
- Gliomas / Dutch Society for Neuro-Oncology / T.J. Postma, J.E.C. Bromberg, D. den Hoed, T.J. Postma, M.J.B. Taphoorn, C.M.F. Dirven, S. Leenstra, M. Heesters, R.W.M. van der Maazen, C.J. van Groeningen, R.J. Richel, J.M. Kros, P. Wesseling, G.J. Lycklama à Nijeholt. — Amsterdam: The Netherlands: Association of Comprehensive Cancer Centres, 2008. — 28 p.
- Glioblastoma: Clinical practice guideline / Alberta Provincial CNS Tumour Team. — Edmonton (Alberta): Alberta Health Services, Cancer Care, 2010. — 14 p.
- Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial / W. Stummer, U. Pichlmeier, T. Meinel, O.D. Wiestler, F. Zanella, H.J. Reulen // *Lancet Oncol.* — 2006. — V.7. — P.392-401.
- A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival / M. Lacroix, D. Abi-Said, D. Fourney, Z.L. Gokaslan, W. Shi, F. DeMonte, F.F. Lang, I.E. McCutcheon, S.J. Hassenbusch, E. Holland, K. Hess, C. Michael, D. Miller, R. Sawaya // *J. Neurosurg.* — 2001. — V.95. — P.190-198.
- Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: Data from the Glioma Outcomes Project / E.R. Laws, I.F. Parney, W. Huang, F. Anderson, A.M. Morris, A. Asher, K.O. Lillehei, M. Bernstein, H. Brem, A. Sloan, M.S. Berger, S. Chang // *J. Neurosurg.* — 2003. — V.99, N3. — P.467-473.
- Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma / S.M. Chang, I.F. Parney, W. Huang, F.A. Anderson Jr., A.L. Asher, M. Bernstein, K.O. Lillehei, H. Brem, M.S. Berger, E.R. Laws Jr. // *J.A.M.A.* — 2005. — V.293, N5. — P.557-564.
- Stummer W. Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies: new arguments in an old discussion / W. Stummer, M.J. van den Bent, M. Westphal // *Acta Neurochir.* — 2011. — V.153. — P.1211-1218.
- Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. Clinical article / M.J. McGirt, K.L. Chaichana, M. Gathinji, F. Attenello, K. Than, A.J. Ruiz, A. Olivi, A. Quiñones-Hinojosa // *J. Neurosurg.* — 2009. — V.110. — P.156-162.
- An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. Clinical article / N. Sanai, M.Y. Polley, M.W. McDermott, A.T. Parsa, M.S. Berger // *J. Neurosurg.* — 2011. — V.115. — P.3-8.
- Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review / P.L. Kubben, K.J. ter Meulen, O.E. Schijns, M.P. ter Laak-Poort, J.J. van Overbeeke, H. van Santbrink // *Lancet Oncol.* — 2011. — V.12. — P.1062-1070.
- Sanai N. Operative techniques for gliomas and the value of extent of resection / N. Sanai, M.S. Berger // *Neurotherapeutics.* — 2009. — V.6. — P.478-486.
- Ultrasound-guided operations in unselected high-grade gliomas—overall results, impact of image quality and patient selection / O. Solheim, T. Selbekk, A.S. Jakola, G. Unsgard // *Acta Neurochir.* — 2010. — V.152, N11. — P.1873-1886.

25. Benveniste R. Evaluation of factors predicting accurate resection of high-grade gliomas by using frameless image-guided stereotactic guidance / R. Benveniste, I.M. Germano // *Neurosurg. Focus.* — 2003. — V.14, N2. — P.1-14.
26. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial / C. Senft, A. Bink, K. Franz, H. Vatter, T. Gasser, V. Seifert // *Lancet Oncol.* — 2011. — V.12, N11. — P.997-1003.
27. Babu R. Fluorescence-guided malignant glioma resections / R. Babu, D.C. Adamson // *Curr. Drug Discov. Technol.* — 2012. — V.9, N4. — P.256-267.
28. Black scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme / J.K. Park, T. Hodges, L. Arko, M. Shen, I.D. Dello, A. McNabb, N.O. Bailey, T.N. Kreisl, F.M. Iwamoto, J. Sul, S. Auh, G.E. Park, H.A. Fine, P.M. Black // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — V.28, N24. — P.3838-3843.
29. Recurrent glioblastoma multiforme: a review of natural history and management options / L.C. Hou, A. Veeravagu, A.R. Hsu, V.C. Tse // *Neurosurg. Focus.* — 2006. — V.20, N4. — E5.
30. Standard treatment and experimental targeted drug therapy for recurrent glioblastoma multiforme / S.M. Chang, N.A. Butowski, P.K. Sneed, I.V. Garner // *Neurosurg. Focus.* — 2006. — Vol.20(4). — P.4-6.
31. The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine / R.G. Selker, W.R. Shapiro, P. Burger, M.S. Blackwood, V.C. Arena, J.C. Gilder, M.G. Malkin, J.J. Mealey Jr, J.H. Neal, J. Olson, J.T. Robertson, G.H. Barnett, S. Bloomfield, R. Albright, F.H. Hochberg, E. Hiesiger S. Green // *Neurosurgery.* — 2002. — V.51. — P.343-355.
32. A cost-minimising analysis of standard radiotherapy and two experimental therapies in glioblastoma / T.B. Johannesen, J. Norum, K. Lote, D. Sheie, H. Hirscheberg // *Radiother. Oncol.* — 2002. — V.57, N1. — P.1-7.
33. Phase I trial of gross total resection, permanent iodine-125 brachytherapy, and hyperfractionated radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme / A.M. Chen, S. Chang, J. Pouliot, P.K. Sneed, M.D. Prados, K.R. Lamborn, M.K. Malec, M.W. McDermott, M.S. Berger, D.A. Larson // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2007. — V.69, N3. — P.825-830.
34. Feasibility and safety of outpatient brachytherapy in 37 patients with brain tumors using the GliSite radiation therapy system / K. Chino, D. Silvain, J. Stubbs, B. Stea // *Med. Phys.* — 2008. — V.35, N7. — P.3383-3388.
35. Extended field stereotactic radiosurgery for recurrent glioblastoma / T. Koga, K. Maruyama, M. Tanaka, Y. Ino, N. Saito, K. Nakagawa, J. Shibahara, T. Todo // *Cancer.* — 2012. — V.118, N.17. — P.4193-4200.
36. Stereotactic radiosurgery (SRS): Treatment option for recurrent glioblastoma multiforme (GBM) / S.E. Combs, V. Widmer, C. Thilmann, H. Hof // *Cancer.* — 2005. — V.104, N10. — P.2168-2173.
37. Long-term survival after gamma knife radiosurgery in a case of recurrent glioblastoma multiforme: a case report and review of the literature / S.R. Thumma, A.L. Elaimy, N. Daines, A.R. Mackay, W.T. Lamoreaux, R.K. Fairbanks, J.J. Demakas, B.S. Cooke, C.M. Lee // *Case Reports in Medicine.* — 2012. — V.2012. — ID 545492.
38. Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme / M.J. McGirt, K.D. Than, J.D. Weingart, K.L. Chaichana, F.J. Attenello, A. Olivi, J. Laterra, L.R. Kleinberg, S.A. Grossman, H. Brem, A. Quiñones-Hinojosa // *J. Neurosurg.* — 2009. — V.110, N3. — P.583-588.
39. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma / M. Westphal, D. Hilt, E. Bortey, P. Delavault, R. Olivares, P.C. Warnke, I.R. Whittle, J. Jaaskelainen, Z. Ram // *Neuro Oncol.* — 2003. — V.5. — P.79-88.
40. Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 2.2012 [Електронний ресурс] / National Comprehensive Cancer Network. — National Comprehensive Cancer Network, 2012. — Режим доступу: www.nccn.org.
41. Dunn G.P. Cancer immunoediting in malignant glioma / G.P. Dunn, P.E. Fecci, W.T. Curry // *Neurosurgery.* — 2012. — V.71. — P.201-222.
42. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma / J.H. Sampson, A.B. Heimberger, G.E. Archer, K.D. Aldape, A.H. Friedman, H.S. Friedman, M.R. Gilbert, J.E. Herndon II, R.E. Mclendon, D.A. Mitchell, D.A. Reardon, R. Sawaya, R.J. Schmittling, W. Shi, J.J. Vredenburgh, D.D. Bigner // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — V.28. — P.4722-4729.
43. Parsa T. A phase 2 multicenter trial of autologous heat shock protein peptide vaccine (HSPPC-96) for recurrent glioblastoma multiforme (GBM) patients shows improved survival compared to a contemporary cohort controlled for age, KPS and extent of resection / A. T. Parsa, C. Crane, S. Han // *J. Neurosurg.* — 2012. — V.117. — P.406.
44. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways / Cancer Genome Atlas Research Network // *Nature.* — 2008. — V.455. — P.1061-1068.
45. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1 / R.G.W. Verhaak, K.A. Hoadley, E. Purdom, R.G. Verhaak, V. Wang, Y. Qi, M.D. Wilkerson, C.R. Miller, L. Ding, T. Golub, J.P. Mesirov, G. Alexe, M.L.M. O'Kelly, P. Tamayo, B.A. Weir, S. Gabriel, W. Winckler, S. Gupta, L. Jakkula, H.S. Feiler, J.G. Hodgson, C.D. James, J.N. Sarkaria, C. Brennan, A. Kahn, P.T. Spellman, R.K. Wilson, T.P. Speed, J.W. Gray, M. Meyerson, G. Getz, C.M. Perou, D.N. Hayes // *Cancer Cell.* — 2010. — V.17. — P.98-110.
46. Diagnostic and therapeutic avenues for glioblastoma: no longer a dead end? / S. Tanaka, D.N. Louis, W.T. Curry, T.T. Batchelor, J. Dietrich, E. Stephen, C. Pappas // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* — 2013. — V.10, N1. — P.14-26.
47. Reactive oxygen species responsive nanoprodrug to treat intracranial glioblastoma / B.S. Lee, T. Amano, H.Q. Wang, J.L. Pantoja, C.W. Yoon, C.J. Hanson, R. Amatya, A. Yen, K.L. Black, J.S. Yu // *ACS Nano.* — 2013. — V.7, N4. — P.3061-3077.
48. Identification of prognostic gene signatures of glioblastoma: a study based on TCGA data analysis [Електронний ресурс] / Y.W. Kim, D. Koul, S.H. Kim, A.K. Lucio-Eterovic, P.R. Freire, J. Yao, J. Wang, J.S. Almeida, K. Aldape, W.K. Yung // *Neuro Oncol.* — 2013. — Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23502430>.

Чомоляк Ю.Ю.¹, Смоланка В.И.^{1,2}, Студеняк Т.О.^{1,2}

¹ Кафедра неврологии, нейрохирургии и психиатрии, Ужгородский национальный университет, Ужгород, Украина

² Областной клинический центр нейрохирургии и неврологии, Ужгород, Украина

Перспективы лечения и прогнозирование течения низкодифференцированных опухолей головного мозга

Злокачественные глиомы составляют 38% в структуре первичных опухолей головного мозга, их частота имеет тенденцию к увеличению в последние 30 лет. Продолжительность жизни пациентов после удаления глиобластомы с адьювантной лучевой терапией и химиотерапией составляет 14,6 мес. Стандартом лечения злокачественных глиом является максимально безопасная резекция опухоли. Увеличение объема резекции обеспечивает увеличение продолжительности жизни пациентов с глиобластомой, однако, рандомизированных контролируемых исследований по этому поводу нет. В последние годы отмечен значительный прогресс в понимании механизмов патогенеза злокачественных глиом, что открывает новые возможности для совершенствования лечения. Целью сообщения является анализ современных достижений в лечении пациентов с низкодифференцированными глиомами головного мозга и определение перспективных направлений дальнейших исследований. Рассмотрены особенности современного хирургического лечения, дополнительные методы лечения (химио- и лучевая терапия), выделены перспективные исследования.

Ключевые слова: *низкодифференцированные глиомы, глиобластома, анапластическая астроцитомы, анапластическая олигодендроглиома, олигоастроцитомы, циторедукция, таргетная терапия, биомаркеры.*

Укр. нейрохирург. журн. — 2013. — №3. — С.4–9.

Поступила в редакцию 07.05.13. Принята к публикации 10.06.13.

Адрес для переписки: *Чомоляк Юрий Юрьевич, Областной клинический центр нейрохирургии и неврологии, ул. Победы, 24, Ужгород, Украина, 88018, e-mail: chomolyak@gmail.com*

Chomolyak Yu.Yu.¹, Smolanka V.I.^{1,2}, Studenyak T.O.^{1,2}

¹ Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

² Regional Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod, Ukraine

Outlook for the treatment and prognosis of high-grade brain gliomas

Malignant gliomas account up to 38% of primary brain tumors and tend to grow up for the last 30 years. The median survival time for patients with glioblastomas after surgery, followed by a combination of radiation and chemotherapy is 14.6 months. The standard for surgical treatment of malignant gliomas is their maximal safe resection. Increase resection provides patients' survival increasing, but there are no randomized controlled trials on this subject. For the last years significant progress was marked in understanding of pathogenesis mechanisms of malignant gliomas that opens new possibilities for their treatment improvement. The purpose of the report was to analyze the modern advances in treatment of patients with high-grade brain gliomas and to identify promising directions for future researches. Modern features of surgical treatment as well as additional methods (radiation and chemotherapy) were considered, promising researches were identified.

Key words: *high-grade gliomas, glioblastoma, anaplastic astrocytoma, anaplastic oligodendroglioma, oligoastrocytoma, cytoreduction, targeted therapy, biomarkers.*

Ukr Neyrokhir Zh. 2013; 3: 4–9.

Received, May 7, 2013. Accepted, June 10, 2013.

Address for correspondence: *Yuriy Chomolyak, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, 24 Peremogy St, Uzhgorod, Ukraine, 88018, e-mail: chomolyak@gmail.com*